

SÍFILIS E INFEÇÃO PELO VIH: UMA REVISÃO DO TEMA

ANA SÍLVIA AIRES ORANGE

**Dissertação de Mestrado Integrado
em Medicina submetida ao Instituto
de Ciências Biomédicas Abel Salazar
da Universidade do Porto**

Artigo de revisão bibliográfica

Ano letivo 2014/2015

Orientador: Dra. Margarida França

Categoria: Médica Especialista de
Medicina Interna, Assistente Hospitalar
de Medicina Interna no Centro
Hospitalar do Porto e Assistente do
Mestrado Integrado em Medicina do
ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge
Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto

Porto, Junho de 2015

DEDICATÓRIA

Para toda a equipa de Saúde Comunitária da Barra do Ceará, Fortaleza, por me terem feito gostar de Infeciologia.

Para a Dra. Margarida França por trabalhar comigo e pela disponibilidade sempre demonstrada.

Para a minha avó Lourdes que me ensinou a escrever e para a minha mãe que me ensinou a gostar de escrever.

Para o meu pai e para a minha irmã que sempre acreditaram.

Para o meu Tiago, por tudo.

RESUMO

Introdução: A sífilis é uma doença infecciosa sistêmica, sexualmente transmissível, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Mesmo com uma terapêutica acessível e eficaz disponível, associada a testes de diagnóstico relativamente sensíveis e acessíveis, continua a ser uma doença prevalente nos países em desenvolvimento, tendo reemergido nos países desenvolvidos principalmente em homens que têm sexo com homens e associada à infecção VIH. É importante salientar que a infecção VIH pode alterar a apresentação inicial da sífilis, bem como a evolução habitual da doença e o seu diagnóstico.

Objetivo: Esta revisão bibliográfica pretende explorar o curso da sífilis nos doentes com infecção VIH e consciencializar para a diversidade de sintomas e de apresentações clínicas possíveis.

Desenvolvimento: Após contextualização do tema discute-se o impacto da infecção VIH na história natural, diagnóstico e tratamento de sífilis recorrendo a um *case report* de otossífilis em doente com infecção VIH. Sendo uma causa rara de perda auditiva, ainda que frequente na infecção VIH, é importante não ser esquecida no diagnóstico diferencial, uma vez que a hipoacusia é potencialmente reversível com diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Conclusão: A elevada prevalência de coinfeção sífilis/VIH em homens que têm sexo com homens, um aumento recente dos casos de sífilis e do diagnóstico de outras infeções sexualmente transmissíveis em doentes com infecção VIH constituem achados preocupantes que salientam a necessidade de medidas de prevenção mais eficazes. As manifestações clínicas menos comuns têm vindo a aumentar associadas à infecção VIH e, a sífilis nem sempre é tida em consideração como diagnóstico diferencial. Como consequência, os doentes não recebem tratamento adequado, aumentando o risco de complicações da doença sífilítica bem como sequelas definitivas. A otossífilis é um exemplo de manifestação clínica menos comum mas, com diagnóstico precoce e tratamento adequado, é possível diminuir o risco de disfunção auditiva permanente.

PALAVRAS-CHAVE:

Infecção sexualmente transmissível, Sífilis, Infecção VIH, Surdez neurossensorial, Otossífilis,

ABSTRACT

Introduction: Syphilis is a sexually transmitted disease caused by the spirochete *Treponema pallidum*. Even with accessible and effective available therapy, associated with relatively sensitive and accessible diagnostic tests, syphilis is prevalent in developing countries, having sprung up in developed countries mainly in men who have sex with men and associated with HIV infection. It is important to stress that HIV infection can change the initial presentation of syphilis, as well as the usual evolution of the disease and its diagnosis.

Objective: This review aims to explore the course of syphilis in patients with HIV infection, in the framework of an awareness of the diversity of symptoms and possible clinical presentations.

Development: After contextualization of the subject we discuss the impact of HIV infection on natural history, diagnosis and treatment of syphilis by using a case report of otosyphilis in patient with HIV infection. Although it is a rare cause of hearing loss, although common in HIV infection, it is important not to be forgotten in the differential diagnosis, since hearing loss is potentially reversible with early diagnosis and proper treatment.

Conclusion: The high prevalence of co-infection syphilis/HIV in men who have sex with men, a greater number of cases of syphilis booked in patients with HIV infection and an increase in the diagnosis of other sexually transmitted infections in these patients, are worrying findings which emphasize the more effective need in prevention measures. Less common clinical manifestations have been increasing, associated with HIV infection and syphilis is not always taken into consideration in the differential diagnosis. As a result, patients do not receive appropriate treatment, increasing the risk of other complications of syphilis disease and permanent sequelae. Otosyphilis is an example of less common clinical manifestation. Early diagnosis and appropriate treatment, decreases the risk of permanent hearing impairment.

KEY-WORDS

Sexually transmitted infections, Syphilis, HIV infection, Sensorineural hearing loss, Otosyphilis,

ÍNDICE

DEDICATÓRIA	II
RESUMO	III
PALAVRAS-CHAVE:	III
ABSTRACT	IV
KEY-WORDS	IV
ÍNDICE DE TABELAS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS	VII
SÍFILIS	8
NOTA HISTÓRICA E EPIDEMIOLOGIA	8
PATOLOGIA	8
HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA E TRANSMISSÃO	10
DIAGNÓSTICO	11
TRATAMENTO	13
MONITORIZAÇÃO E PREVENÇÃO	15
SÍFILIS E INFECÇÃO PELO VIH	16
CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE INFECÇÃO PELO VIH	16
IMPACTO DA INFECÇÃO VIH NA HISTÓRIA NATURAL, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE SÍFILIS	17
OTOSSÍFILIS EM DOENTE COM INFECÇÃO PELO VIH - DISCUSSÃO DE <i>CASE REPORT</i>	20
CONCLUSÃO	23
BIBLIOGRAFIA	25
ANEXOS	28
I - <i>CASE REPORT – “Otosyphilis: A Silent Presentation of Syphilis”</i>	28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Algoritmo tradicional de rastreio da sífilis (B) versus novo algoritmo (A) ... 12

Tabela 2 – Recomendações para tratamento de sífilis 14

Tabela 3 – Sistema de classificação da CDC para adolescentes e adultos infetados pelo VIH 16

Tabela 4 – Diagnóstico de neurosífilis: diferenças na análise do LCR em doentes com e sem infecção VIH 20

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN-	Ácido Desoxirribonucleico
ARN-	Ácido Ribonucleico
CDC-	Centers for Disease Control and Prevention
DGS-	Direção Geral de Saúde
EIA-	Treponema Pallidum Enzyme Immunoassay
EUA-	Estados Unidos da América
FTA-ABS-	Fluorescent Treponema Antibody Absorbed
HAART-	Highly Active Antiretroviral Therapy
IgG/IgM-	Imunoglobulina G/M
IM-	Intramuscular
IV-	Intravenoso
IST-	Infeção Sexualmente Transmissível
LCR-	Líquido Cefalorraquidiano
LPG-	Linfadenopatia Persistente Generalizada
OMS-	Organização Mundial de Saúde
PCR-	Polymerase Chain Reaction
RPR-	Rapid Plasma Reagin
SIDA-	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TPHA-	Treponema Pallidum Haemmaglutination Assay
TPPA-	Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay
VDRL-	Venereal Disease Research Laboratory
VIH-	Vírus da Imunodeficiência Humana

SÍFILIS

NOTA HISTÓRICA E EPIDEMIOLOGIA

O reconhecimento da sífilis na Europa remonta ao final do século XV (1). Registos bíblicos e chineses antigos consistentes com descrições de sífilis tardia sugeriam que a doença estaria associada a outras já existentes em África e na China, muito antes de se tornar um problema de saúde pública na Europa (2).

Apesar de controversa, aceita-se a teoria “Colombiana”, que defende que a sífilis foi trazida para a Europa em 1493, por Cristóvão Colombo e seus marinheiros, quando regressaram do continente americano (2). A doença espalhou-se rapidamente, facilitada pelas migrações desencadeadas pelas guerras da época e pelos movimentos das tropas (2). Assim, a incidência da sífilis foi aumentando, atingindo todos os estratos da sociedade. Dada a sua ampla distribuição sociogeográfica, teve várias designações ao longo dos anos, nomeadamente “*gallicus morbus*” (doença francesa), “*mal de Nápoles*”, e mais tarde “*Venerea lues*” (a praga venérea) (1). A designação atual resulta da analogia com *Syphilis*, o pastor protagonista de um poema intitulado “*Syphilis sive morbus gallicus*”, escrito em 1530 por *Girolamo Fracastorius*, onde são descritas lesões típicas de sífilis no pastor (1).

Com a chegada do século XX, assiste-se a uma diminuição da incidência da doença, consequência da evolução da antibioterapia e dos métodos complementares de diagnóstico (2).

Mesmo com uma terapêutica acessível e eficaz disponível, associada a testes de diagnóstico relativamente sensíveis e acessíveis, a sífilis continua a ser uma doença prevalente nos países em desenvolvimento, tendo reemergido nos países desenvolvidos e constituindo uma ameaça à saúde pública (3,4). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a estimativa de casos de sífilis em 2011 era de 26 milhões, contabilizando mais de 11 milhões de novas infeções por ano (4). Mais de 90% destes casos ocorreram em países em desenvolvimento, tendo sido observado um aumento da prevalência em vários países desenvolvidos, como os EUA, Reino Unido, Canada, Europa Oriental, Rússia, Nova Zelândia e China (4–6). O ressurgimento da sífilis nestes países é verificado principalmente em homens que têm sexo com homens e em indivíduos com infeção VIH subjacente (7).

PATOFISIOLOGIA

A sífilis é uma doença infecciosa sistémica, sexualmente transmissível, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* (8–11).

As características deste micro-organismo assumem um papel muito importante na compreensão da doença, no seu diagnóstico e tratamento (8). Trata-se de uma bactéria helicoidal de forma espiralada, com movimento característico em forma de “saca-rolhas”, de pequenas dimensões (6 a 15 µm de comprimento e 0,2 µm de diâmetro) (12). Como tal, não é possível observá-la ao microscópio ótico de fundo claro, sendo necessário recorrer à microscopia ótica de fundo escuro ou microscopia eletrónica (9).

Caracteristicamente apresenta baixa toxicidade e elevada capacidade de invasão (8,12). É constituída por três flagelos que são responsáveis não só pelo movimento helicoidal do microrganismo e respetiva progressão ativa, mas também pela indução de uma resposta imunológica, devida à natureza antigénica das proteínas flagelares (12). Assim, a mobilidade pode ser considerada fator de virulência, uma vez que permite ao micro-organismo penetrar na pele e mucosas e disseminar-se pelo hospedeiro (12). As estratégias que o *T. pallidum* usa para sobreviver, invadir e adaptar-se aos hospedeiros humanos, não estão ainda totalmente esclarecidas, especialmente quando consideramos a sua capacidade em fazer com que, quando não tratada, a infeção persista ao longo da vida e possa afetar todos os tipos de tecidos humanos (8,12).

Por fim, o *T. pallidum* é extremamente sensível às condições do meio ambiente (temperatura, oxigénio e pH) e aos agentes físicos e químicos, sendo incapaz de sobreviver fora do seu hospedeiro natural, o que limita o seu processamento laboratorial em meios de cultura ditos artificiais (9,12). É por isso de esperar que o diagnóstico da doença se apoie, essencialmente, na associação de sinais e sintomas clínicos a testes serológicos.

A infeção começa quando a espiroqueta atinge os tecidos subcutâneos via abrasões microscópicas e, estabelece a lesão ulcerativa inicial conseguindo assim escapar da resposta imune do hospedeiro. No local da inoculação a bactéria começa a multiplicar-se ocorrendo a disseminação por via hematogénea e linfática (12).

Embora a resposta do organismo não esteja completamente esclarecida, sabe-se que envolve mecanismos humorais (produção de anticorpos contra antígenos treponémicos) e celulares (12). Num estudo, foram obtidos leucócitos a partir de lesões sugestivas de sífilis, que quando comparados com células mononucleares do sangue periférico, apresentavam células T-CD4 + e T-CD8 +, monócitos ativados, macrófagos, e células dendríticas. Muitas destas células dendríticas também expressavam coreceptores para VIH (como CCR5 e DC-SIGN), o que pode ajudar a explicar o vínculo epidemiológico entre sífilis e transmissão do VIH (8).

Em alguns aspetos, esta resposta imune é paradoxal. Por um lado, as várias respostas imunológicas durante a infeção precoce parecem ser eficazes, uma vez que coincidem com a resolução da lesão primária, mesmo na ausência de terapêutica (12). Apesar deste controle

imunológico aparente, a disseminação generalizada de espiroquetas ocorre ao mesmo tempo, levando a manifestações clínicas subsequentes da sífilis secundária ou terciária em doentes não tratados (2).

HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA E TRANSMISSÃO

A sífilis pode ser classificada como congénita ou adquirida, sendo que a primeira é transmitida *in útero*, podendo surgir nos primeiros dois anos de vida (sífilis precoce) ou numa fase mais tardia (10). A transmissão vertical ocorre mais frequentemente durante a sífilis primária ou secundária, sendo o risco de transmissão tanto maior quanto mais recente for a infeção materna (12). A sífilis adquirida é transmitida maioritariamente pelo contato sexual desprotegido envolvendo a mucosa genital, retal ou oral (10,11).

A história natural da sífilis cursa com períodos de silêncio clínico, ou seja, sem sintomatologia - sífilis latente - e com períodos sintomáticos que podem ser divididos em diferentes estadios - primária, secundária e terciária - consoante as manifestações e condições clínicas associadas.

A sífilis primária é caracterizada pelo desenvolvimento de uma úlcera indolor no local da infeção ou inoculação (10,11,13). A natureza indolor é útil no diagnóstico diferencial com outras duas principais causas de úlcera genital, como são o *Herpes simplex* (herpes genital) e o *Haemophilus ducreyi* (cancroide). Muitos doentes com sífilis primária não procuram assistência médica, e mesmo sem tratamento, geralmente a úlcera cura em algumas semanas (12).

A sífilis secundária desenvolve-se 2-8 semanas após o aparecimento da úlcera (13) e manifesta-se por exantema cutâneo não pruriginoso, que geralmente envolve as palmas das mãos e plantas dos pés, associado a *condiloma lata*, lesões mucocutâneas e linfadenopatia (10). Além disso pode também cursar com uveíte, otite, meningite, hepatite, esplenomegalia, glomerulonefrite, entre outros (10). À semelhança da fase primária também este estadio é altamente contagioso, acreditando-se ser a fase mais contagiosa da sífilis pelo grande número de treponemas existentes em circulação (2). Tal como acontece na doença primária, as manifestações agudas da sífilis secundária geralmente desaparecem espontaneamente, mesmo na ausência de terapêutica (12). A sintomatologia vai desaparecendo podendo dar início a uma fase silenciosa de latência (10).

Na ausência de sintomas, a sífilis latente é comprovada por testes serológicos (10). Caso tenha sido adquirida até doze meses antes é classificada como sífilis latente precoce. Todos os outros casos de sífilis latente são considerados tardios ou de duração indeterminada (11).

Quando os doentes não são tratados durante os estadios iniciais da doença correm o risco de desenvolver complicações da infeção (10). As manifestações mais comuns de sífilis terciária

são neurossífilis, sífilis cardiovascular (especialmente aortite) e goma sífilítica (lesão granulomatosa que pode afetar vários órgãos, sendo mais comum a pele e osso) (10).

DIAGNÓSTICO

Conjugar dados clínicos e laboratoriais é essencial para o diagnóstico de sífilis. A abordagem de um doente suspeito deve começar pela anamnese e exame físico detalhados com especial atenção para a história sexual e para a detecção de lesões características (13). Sinais e sintomas sugestivos de doença neurológica num doente com sífilis sugerem neurossífilis, assim como sinais e sintomas oftálmicos e auditivos sugerem sífilis ocular e otossífilis e, como tal, requerem investigação adicional nesse sentido (13).

Em comparação com outras infeções sexualmente transmissíveis o diagnóstico laboratorial de sífilis apresenta algumas limitações, uma vez que o *T. pallidum* não pode ser cultivado em laboratório (9). Sendo assim, o diagnóstico é conseguido pela identificação do micro-organismo em causa e pela pesquisa de anticorpos anti-*Treponema pallidum* (11).

Para detecção direta do micro-organismo em amostras clínicas é possível recorrer a métodos de microscopia de campo escuro, de imunofluorescência direta e de pesquisa de ADN bacteriano pela técnica de PCR (10,11). Estes procedimentos fornecem informações de diagnóstico definitivo em vez de presuntivo, mas são mais complexos e menos acessíveis, por vezes limitados a centros especializados no diagnóstico e tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, sendo por isso raramente utilizados (10,11).

A serologia é o pilar do diagnóstico da sífilis. Existem dois tipos de testes serológicos. Os testes não treponémicos, tradicionalmente usados para triagem inicial e os testes treponémicos, geralmente utilizados para confirmar a infeção (11). O resultado de um único teste é insuficiente para diagnóstico, uma vez cada um deles apresenta limitações (11).

Os testes não treponémicos detetam anticorpos do tipo IgG e IgM, que aparecem como consequência reativa às substâncias fosfolipídicas libertadas na destruição tecidual do endotélio vascular durante a infeção sífilítica, ou como resposta à cardiolipina e a lipoproteínas (elementos estruturais libertados pela bactéria) (12). Em geral, estes testes refletem a atividade da infeção e, embora não sejam específicos e, portanto, não definitivos, são tradicionalmente utilizados para triagem inicial devido ao seu baixo custo e facilidade de realização (12). Dentro desta categoria de testes semiquantitativos, os que mais se utilizam são o “*Venereal Disease Research Laboratory*” (VDRL) e o “*Rapid Plasma Reagin*” (RPR), e os resultados são relatados como um título de anticorpo (10,13). Estes dois testes são igualmente válidos mas não podem ser diretamente comparados, uma vez que é frequente os títulos de RPR se apresentarem

ligeiramente mais elevados que os títulos de VDRL (11). Os testes não treponémicos dependem da resposta imune humoral à infeção, tendo assim algumas limitações, particularmente em imunodeprimidos (12). Doentes com sinais ou sintomas consistentes com sífilis e com resultados negativos podem estar numa fase inicial da infeção (antes de anticorpos do soro serem desenvolvidos) (12). Também pode ocorrer uma "reação de pró-zona" onde o excesso de anticorpos interfere com a aglutinação de complexos antígeno-anticorpo, sendo esta outra causa de falsos negativos (2,13). Por outro lado, falsos positivos foram associados a outros estados infecciosos e inflamatórios (12). Assim, um teste positivo deve ser sempre confirmado com um teste treponémico específico (10,11,13).

Antígenos específicos do treponema são detetados utilizando o “*Treponema Pallidum Haemmagglutination Assay*” (TPHA), o “*Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay*” (TPPA), o “*Fluorescent Treponema Antibody Absorbed*” (FTA-ABS), e o “*Treponema Pallidum Enzyme Immunoassay*” (EIA) (10,13). Estes testes são qualitativos e, portanto, relatados como "reativo" ou "não reativo" (11). Não são úteis para avaliar a resposta ao tratamento uma vez que não são quantitativos. O teste de rastreio de eleição em Portugal é o TPHA.

Tradicionalmente, o diagnóstico serológico de sífilis envolve deteção de anticorpos não treponémicos numa fase inicial, seguidos de testes treponémicos reativos (13). Recentemente, alguns laboratórios já iniciaram um novo algoritmo de diagnóstico em que utilizam EIA como teste de triagem inicial, seguidos por um teste não treponémico se o resultado do primeiro teste for positivo. Esta estratégia é útil para identificar doentes com infeção tratada previamente (13), diminuir os casos falsos positivos e falsos negativos dos testes não-treponémicos, sendo ainda mais custo-eficaz (14)

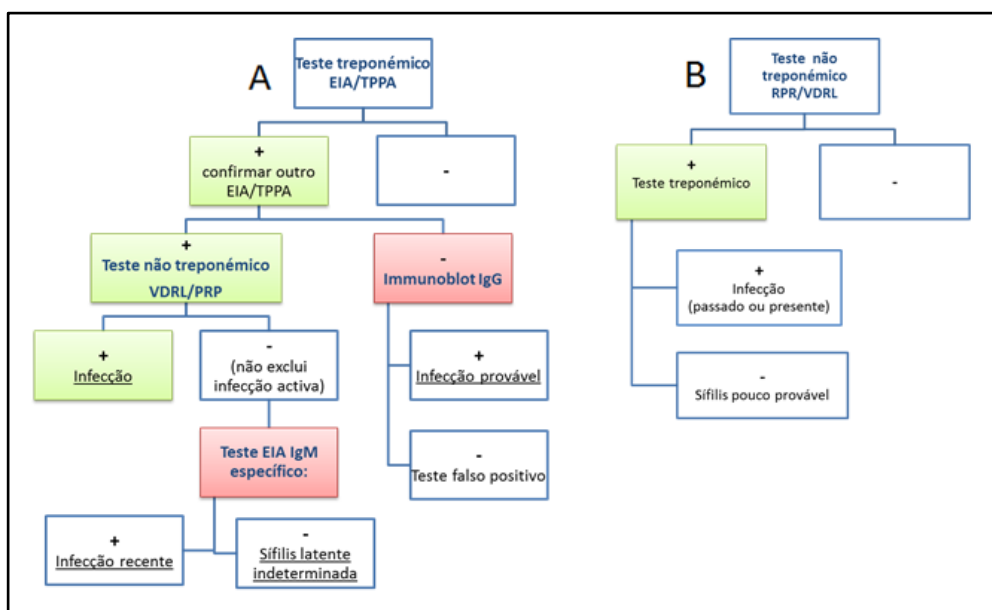


Tabela 1 – Algoritmo tradicional de rastreio da sífilis (B) versus novo algoritmo (A) (11,13,15,16)

Os dados disponíveis actualmente ainda são insuficientes para afirmar que um algoritmo tem claros benefícios sobre o outro, facto que se vê espelhado nas diferenças entre as guidelines europeias e americanas (15,16).

A punção lombar deve ser realizada para examinar o líquido cefalorraquidiano (LCR) de doentes com resultados serológicos positivos e que apresentem sinais ou sintomas neurológicos, auditivos ou oftalmológicos, ou sífilis terciária ativa (13). Além disso também está indicada para casos de falência terapêutica (10,13).

Nos doentes com infecção por VIH, a progressão da doença no SNC, em estádios iniciais da sífilis, levanta questões sobre a necessidade de excluir sempre neurosífilis, mesmo em indivíduos sem manifestações sugestivas de envolvimento neurológico e independentemente do título sérico do teste não treponémico (14).

O estudo do LCR deve contemplar o exame citoquímico, com contagem diferencial de células, aplicação de testes treponémicos e não treponémicos e doseamento de albumina e imunoglobulinas. Pelo risco de prejudicar a interpretação dos resultados, é muito importante que a punção lombar não seja traumática, evitando a contaminação do LCR com sangue periférico. (14).

O exame citoquímico do LCR de um doente com neurosífilis revela habitualmente pleocitose à custa do aumento de células mononucleadas, contagem de leucócitos entre 10-100 células/ μ L (predominantemente linfócitos), proteinorraquia de 50-100 mg/dL e ligeira diminuição da concentração de glicose em 45% dos casos (14). A pesquisa de VDRL no LCR é o teste serológico de eleição (11). Os testes não treponémicos apresentam alta especificidade e por isso constituem um critério de diagnóstico independente de neurosífilis (11,14). Contudo, a sua sensibilidade pode ser baixa, 30-75% de acordo com os estudos, e um resultado negativo não permite excluir o diagnóstico (14). Sempre que os testes não treponémicos são negativos no LCR, o diagnóstico de neurosífilis pode ser estabelecido com a conjugação de reactividade dos testes treponémicos e alterações no estudo citoquímico do LCR (14).

TRATAMENTO

A penicilina é o tratamento de escolha, embora o esquema tenha variações consoante o estadio da doença (10,11,13). As recomendações para o tratamento de sífilis e monitorização podem ser consultadas na tabela seguinte.

ESTADIO DA SÍFILIS	TRATAMENTO DE ESCOLHA	TRATAMENTO ALTERNATIVO	FOLOW-UP
SÍFILIS PRIMÁRIA, SECUNDÁRIA E LATENTE RECENTE	Penicilina G benzatínica , 2.4 milhões U, IM, dose única.	Doxiciclina oral , 100mg, <i>bid</i> , 14 dias. Ceftriaxone 1g IM/ IV <i>qd</i> , 10-14 dias. Azitromicina oral , 2g, dose única.	Monitorização clínica e serológica (testes não treponémicos): 3,6,9,12 M
SÍFILIS LATENTE TARDIA, DURAÇÃO INDETERMINADA E TERCIÁRIA (SEM SINAIS DE NEUROSSÍFILIS)	Penicilina G benzatínica , 2.4 milhões U, IM, por semana (3 semanas).	Doxiciclina oral , 100mg, <i>bid</i> , 28 dias.	Monitorização clínica e serológica (testes não treponémicos): 3,6,9,12 e 24 M
NEUROSSÍFILIS, SÍFILIS OCULAR E OTOSSÍFILIS	Penicilina G cristalina aquosa , 18 - 24 milhões U/dia, administrada 3 - 4 milhões U IV 4/4 horas ou por infusão contínua IV 10-14 dias. +/-: Penicilina G benzatínica, 2.4 milhões U, IM, por semana (3 semanas) depois de terminada terapia IV.	Penicilina G procaína 2.4 milhões U, IM + Probenecide oral 500mg, <i>qid</i> , 10-14 dias +/- Penicilina G benzatínica , 2.4 milhões U, IM por semana (3 semanas) depois de terminada terapia anterior. - Alergia à penicilina: dessensibilização. - Alergia às sulfonamidas: Probenecide contraindicada, Penicilina G procaína não recomendada	Punção lombar, 6 em 6 meses até normal

Tabela 2 – Recomendações para tratamento de sífilis (13)

O tratamento empírico está recomendado para evitar o desenvolvimento da doença em indivíduos sexualmente expostos, nomeadamente quando o contacto sexual ocorreu até 90 dias antes do diagnóstico de sífilis primária, secundária ou latente precoce no parceiro sexual (13). A abordagem terapêutica é a mesma em indivíduos infetados pelo VIH. A eficácia do tratamento alternativo ainda não foi bem avaliada e, portanto, deve ser sempre acompanhada de monitorização clínica e serológica (13).

Após o início da terapêutica com penicilina (primeiras 24 horas) pode surgir uma reação febril aguda autolimitada, denominada reação de *Jarisch – Herxheimer* (13). Os doentes devem ser informados sobre a possibilidade de ocorrer esta reação adversa que pode durar entre 12 a 24 horas (13).

Fracasso terapêutico é definido como a persistência ou recorrência de manifestações clínicas, ausência de uma queda ≥ 4 vezes no título de testes não treponémicos em 6 a 12 meses após

o tratamento, ou um aumento ≥ 4 vezes no título destes testes em qualquer momento do tratamento (13).

MONITORIZAÇÃO E PREVENÇÃO

O ressurgimento da sífilis em doentes com infeção pelo VIH salienta a importância da prevenção primária destas patologias, que deve começar com aconselhamento por parte dos profissionais de saúde em relação aos comportamentos sexuais de risco (13). O objetivo das medidas de prevenção não se deve centrar só na sífilis, mas também em reduzir o risco de transmissão da infeção pelo VIH e de outras doenças sexualmente transmissíveis.

A monitorização dos doentes com sífilis está recomendada consoante o estadió da doença (10). Testes não treponémicos, como VDRL, devem ser elaborados no início e durante o tratamento para avaliar a resposta ao mesmo (10). Os parceiros sexuais destes doentes devem ser submetidos a uma avaliação clínica e serológica, independentemente do estadió da doença ou do tipo de contacto sexual (oral, vaginal ou anal) (10). Todos os doentes infetados pelo VIH, sexualmente ativos, devem realizar testes serológicos, pelo menos uma vez por ano, ou de 3-6 meses se tiverem comportamentos sexuais de risco e/ou consumirem drogas ilícitas (13).

Todas as mulheres grávidas devem realizar testes serológicos na sua primeira consulta, e perante um resultado positivo, repetir no terceiro trimestre e após o parto (11,13). O tratamento deve corresponder ao estadió da patologia, sendo a penicilina o tratamento de escolha, mesmo em doentes alérgicas, que devem ser submetidas a dessensibilização (13). A penicilina é eficaz na prevenção da transmissão materna para o feto e no tratamento da infeção fetal, não existindo contudo consenso sobre o regime de administração ideal (13). Estudos sugerem que deve ser considerada terapêutica adicional em mulheres grávidas não infetadas pelo VIH: segunda dose de penicilina benzatínica G intramuscular, 2,4 milhões de unidades, administrada uma semana após a dose inicial, nos casos de sífilis primária, secundária e sífilis latente precoce. Nas mulheres grávidas infetadas pelo VIH a preocupação com a eficácia do tratamento padrão é ainda maior, e assim, a segunda injeção deve ser também considerada (13).

Recém-nascidos com mais de 1 mês e crianças diagnosticadas com sífilis devem realizar punção lombar para descartar neurosífilis assintomática (11). Os registos maternos e médicos destas crianças devem ser revistos para se avaliar se estamos perante sífilis congénita ou adquirida (11). O esquema terapêutico pediátrico utilizado consiste em penicilina G benzatínica 50.000 unidades/kg IM, até à dose para adultos de 2,4 milhões de unidades em dose única (11).

SÍFILIS E INFECÇÃO PELO VIH

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE INFECÇÃO PELO VIH

O vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) foi isolado pela primeira vez em 1983, a partir de um doente com linfadenopatia e, em 1984 foi claramente demonstrado ser o agente causador do Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (17). Trata-se de um vírus de ARN, que pertence à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*), caracteristicamente conhecido pela transcrição reversa do seu ARN genómico em ADN pela enzima transcriptase reversa (17). Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2013, foram contabilizadas 35 milhões de pessoas com a infeção, e 2,1 milhões de pessoas com novas infeções nesse ano. Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), a taxa de incidência (novos casos) de SIDA em Portugal, no ano de 2013 foi de 2,9/100.000 habitantes, evidenciando uma evolução positiva em relação ao ano anterior, mas ainda acima dos valores desejados.

A história natural da doença causada pela infeção VIH começa com um breve síndrome retroviral agudo que normalmente progride para uma fase clinicamente silenciosa e ao longo dos anos para doença crónica (9). A replicação do VIH está presente em todas as fases da infeção e esgota progressivamente linfócitos CD4, que são essenciais na defesa imunológica dos indivíduos. O diagnóstico precoce é essencial para garantir que os doentes são encaminhados para avaliação e aconselhamento, de modo a instituir tratamento adequado e reduzir o risco de transmissão (11).

O atual sistema de classificação da CDC para adolescentes e adultos infetados pelo VIH baseia-se na contagem de linfócitos T-CD4 + e em condições clínicas associadas (11).

	CONTAGEM DE CÉLULAS T CD4	CLÍNICA		
		A Assintomático Síndrome retroviral agudo ou LPG	B Sintomático (não A ou C)	C Doença definidora de SIDA
1	≥500 células/ml %CD4 ≥29	A1	B1	C1
2	200-499 células/ml %CD4 14-28	A2	B2	C2
3	<200 células/ml %CD4 <14	A3	B3	C3

Tabela 3 – Sistema de classificação da CDC para adolescentes e adultos infetados pelo VIH (18).

Quando a contagem de células CD4 cai abaixo de 200 células/mL, os doentes têm risco elevado de adquirir uma infecção oportunista definidora de SIDA, como por exemplo, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, encefalite por *Toxoplasma*, ou a tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, entre outras (11). De notar que, a imunossupressão em pessoas infetadas pelo VIH torna-as mais suscetíveis a infeções, mas nem todas essas doenças são definidoras de SIDA, como é o caso da sífilis.

Antes do uso disseminado da terapia antirretroviral, as infeções oportunistas eram a principal causa de morbilidade e mortalidade nos doentes infetados pelo VIH (13). Em doentes não tratados, o tempo entre a infeção pelo VIH e o desenvolvimento de doença definidora de SIDA, tem um tempo médio estimado de aproximadamente 11 anos (11).

Com a introdução da terapêutica antirretroviral foi evidente a redução da mortalidade e morbilidade relacionada com infeções oportunistas. No entanto, apesar da disponibilidade da terapêutica, estas infeções continuam a ser um problema de saúde pública importante e por várias razões (13). Por um lado, muitas infeções oportunistas apresentam-se com indicador inicial de infeção VIH, o que demonstra um desconhecimento da população em relação à sua doença de base. Isto é conhecido nos Estados Unidos onde aproximadamente 20% das pessoas infetadas pelo VIH desconhece a sua infeção (13). Em contrapartida muitos indivíduos estão conscientes da sua infeção mas não fazem terapêutica devido a fatores económicos ou psicossociais (13).

A infeção VIH tem implicações no diagnóstico, avaliação, tratamento e acompanhamento de outras doenças sexualmente transmissíveis, uma vez que altera o normal funcionamento do sistema imunológico e partilha a via de transmissão e comportamentos de risco com estas patologias (11).

IMPACTO DA INFECÇÃO VIH NA HISTÓRIA NATURAL, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE SÍFILIS

A relação entre a infeção VIH e outras doenças sexualmente transmissíveis é bidirecional. Enquanto o VIH, ao cursar com imunossupressão, cria condições para que outros agentes patogénicos possam causar doença, também as infeções sexualmente transmissíveis podem afetar negativamente a história natural da infeção VIH, causando aumentos reversíveis da carga viral circulante e promovendo a progressão e transmissão deste vírus (13). Assim, enquanto a profilaxia e vacinação atuam diretamente na morbilidade e mortalidade específica de determinados agentes patogénicos, podem também contribuir para reduzir a taxa de progressão da doença causada pelo VIH (13).

A interação da sífilis e da infecção pelo VIH é complexa e continua a ser objeto de investigação. Estas duas infeções estão claramente relacionadas uma vez que partilham a via de transmissão e estão associadas a fatores de risco semelhantes.

Perante um indivíduo com infecção VIH que se apresenta com sífilis, deve ser levantada a suspeita de comportamentos de risco e, como tal, deve ser encaminhado para intervenção comportamental e novamente sensibilizado para a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (13). Os avanços na terapêutica antirretroviral e a diminuição da morbilidade e mortalidade na infecção VIH conduziram a menor preocupação com esta infecção e, por conseguinte, a uma desinibição dos comportamentos sexuais, o que provavelmente explica o aumento recente das taxas de sífilis (19).

Em relação ao conhecimento prévio do diagnóstico da infecção pelo VIH, um estudo português concluiu que estes doentes apresentaram significativamente mais sífilis recente, assim como outras infeções sexualmente transmissíveis (19). Outro estudo relevou que mais de dois terços dos casos de sífilis foram diagnosticados em doentes infetados pelo VIH previamente conhecidos, muitos dos quais com HAART, o que destaca os comportamentos de risco dos doentes e as fragilidades das estratégias preventivas (20).

Com o ressurgimento da sífilis associada à infecção VIH é importante salientar que esta infecção pode alterar a apresentação inicial da sífilis, bem como a evolução habitual da doença e o seu diagnóstico (13). Por outro lado, não podemos esquecer que a infecção sífilítica pode aumentar a ativação imunitária de células hospedeiras e a secreção de citocinas, e, assim, aumentar a replicação do VIH acompanhada de diminuição da contagem de células T CD4 (21).

Alguns estudos sugerem que o VIH pode alterar as manifestações clínicas da sífilis, fazendo com que as lesões se tornem mais evidentes e, acelerando a progressão da doença (13). Como já foi descrito, a sífilis primária é caracterizada pelo desenvolvimento de uma úlcera indolor no local da infecção ou inoculação. Em doentes infetados pelo VIH estas lesões podem ser múltiplas ou de características atípicas ou podem eventualmente estar ausentes (13). Nestes casos a progressão da sífilis secundária pode ser mais rápida e a gravidade da doença maior, apesar das manifestações clínicas de sífilis secundária geralmente serem semelhantes às de indivíduos não afetados pelo VIH (13). A progressão para doença terciária deve ser considerada mais precocemente em doentes com infecção VIH, sendo que mais de 50% têm neurosífilis no primeiro ano após a infecção, intervalo de tempo tendencialmente mais curto nos doentes sintomáticos (14).

Perante uma suspeita de sífilis num doente infetado pelo VIH são realizados os mesmos testes de diagnóstico que estão propostos para indivíduos não infetados e que foram descritos anteriormente (10,11,13). Não há dados que indiquem que os testes não treponémicos tenham

desempenho diferente nos doentes infetados pelo VIH. Portanto, se os testes serológicos não confirmarem o diagnóstico de suspeita de sífilis, a serologia deve ser repetida em 2 a 4 semanas (13). No entanto, nesta população, os títulos de testes não-treponémicos podem ser mais frequentemente superiores aos esperados, podendo ocorrer o fenómeno pró-zona. Também se verifica maior número de falsos positivos, que podem resultar da hipergamaglobulinemia policlonal associada ao estado de inflamação crónica (14). Caso seja necessário, é possível recorrer a métodos de deteção direta do micro-organismo em amostras clínicas, para confirmar o diagnóstico (13).

Os estudos têm demonstrado que estes doentes são mais propensos a experimentar fracasso serológico, (22,23) que pode estar associado a contagem de células T-CD4 <200 células/ ml, e /ou ausência de terapêutica antirretroviral (22). No entanto, também pode acontecer na presença de tratamento adequado (23). O maior estudo sistemático realizado para avaliar a associação entre a resposta serológica e o tipo de tratamento em doentes infetados com VIH com sífilis, concluiu que, aqueles com título RPR $\leq 1:16$, história de sífilis no passado, e / ou contagem de células T-CD4 <350 / ml devem ser cuidadosamente monitorizados, uma vez que o fracasso serológico após o tratamento da sífilis precoce é comum (22). Ainda não está claro se a reação serológica positiva sugere a presença de focos persistentes de espiroquetas ou de lesões progressivas da sífilis ou se reflete a presença de reaginina circulante no sangue após a terapêutica (20).

O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) assume particular relevância nos doentes infectados pelo VIH, dada a maior probabilidade de invasão do SNC pela espiroqueta e menor capacidade de resolução espontânea da infecção (14). Vários estudos têm demonstrado que, doentes infetados pelo VIH com e sífilis, que apresentem clínica e alterações do LCR compatíveis com neurosífilis, estão associados a contagens de células T-CD4 ≤ 350 células / mm^3 , isoladamente ou em combinação com títulos RPR $\geq 1: 32$ (13). Nestes doentes pode ser mais difícil estabelecer o diagnóstico de neurosífilis pela ausência de sintomatologia sugestiva (24). Além disso a infecção VIH pode estar associada a ligeira pleocitose por mononucleares (13) e aumento da celularidade e da proteinorraquia (14). Assim, para melhorar a especificidade do diagnóstico de neurosífilis em doentes infetados pelo VIH, é possível usar um *coorte* maior na análise do LCR (13), e que pode ser consultado na tabela seguinte.

LCR	NEUROSSÍFILIS	
	Sem infecção VIH	<u>Com infecção VIH</u>
Contagem de leucócitos (células/mm ³)	>10	>20
Pleiocitose (células/mm ³)	6-15	6-200

Tabela 4 – Diagnóstico de neurosífilis: diferenças na análise do LCR em doentes com e sem infecção VIH (11,13).

A abordagem terapêutica da sífilis é a mesma em indivíduos infetados pelo VIH, sendo que a maioria destes doentes responde adequadamente ao tratamento padrão (10,11,13). Não há considerações especiais relativas ao início da terapêutica antirretroviral em doentes com sífilis, assim como não há nenhuma evidência que o tratamento com HAART deve ser adiado até que o tratamento para a sífilis seja concluído (13). A utilização de terapêutica antirretroviral em doentes infetados pelo VIH e sífilis tem sido associada a risco reduzido de falência serológica após tratamento da sífilis, a menor risco de desenvolvimento de neurosífilis (25) e a normalização dos parâmetros do LCR associadas ao declínio dos títulos de RPR plasmáticos após tratamento (22).

OTOSSÍFILIS EM DOENTE COM INFECÇÃO PELO VIH - DISCUSSÃO DE CASE REPORT

A sífilis pode apresentar sintomas e achados clínicos fora do comum, sendo por isso referida como "a grande imitadora", dada a variabilidade clínica que apresenta (5,7). Com o ressurgimento da sífilis associada à infecção VIH a frequência de manifestações clínicas menos comuns tem vindo a aumentar (6,26).

A otossífilis pode surgir em qualquer fase da infecção por *Treponema pallidum* e manifesta-se habitualmente por hipoacusia, acufenos, vertigem e desequilíbrio (27). Os sintomas variam significativamente ao longo de meses e anos, com deterioração progressiva e, sem tratamento a doença pode dar origem a surdez profunda (26). Pensa-se que os estados de imunossupressão, tal como a infecção VIH, desempenham um papel importante na génese desta doença, uma vez que promovem a reativação de treponemas latentes, facilitando assim a progressão da doença sífilítica (6).

A otossífilis pode surgir como um síndrome isolado, quando há apenas envolvimento do aparelho vestibular, e que é a apresentação mais comum, ou associada a neurosífilis,

sabendo que em 57% dos casos de neurosífilis há envolvimento secundário do VIII nervo craniano (6,26). Nestas situações, a perda auditiva é geralmente acompanhada por outros défices neurológicos e por alterações no LCR (26). Nos casos de envolvimento vestibular solitário o LCR é normal. Histologicamente é observada fibrose e necrose isquémica das estruturas labirínticas e hidropsia endolinfática (26). Estes achados patológicos são idênticos aos da doença de *Ménière*, o que explica as características clínicas semelhantes.

Na prática, o diagnóstico definitivo de otossífilis por testes serológicos da endolinfa/perilinha ou por exames histológicos do osso temporal não é exequível (27). O diagnóstico é então estabelecido pela associação de manifestações clínicas, evidência serológica de sífilis e exclusão de outras causas de perda auditiva neurosensorial (6,27), como sejam o neurinoma do acústico, alterações vasculares, doenças imunomediadas, doença de *Ménière*, rutura de membranas e outras doenças infecciosas (28).

O diagnóstico de otossífilis pode ser difícil se não houver, por parte do médico, um grande índice de suspeição clínica e, principalmente, se não for realizada a orientação diagnóstica correta, através de meios complementares adequados (26,27). Assim, em muitos casos, o doente tem um diagnóstico de surdez súbita idiopática, apesar da sua doença de base ser potencialmente reversível com diagnóstico precoce e tratamento adequado (28).

Não está estabelecido o tratamento ideal para a otossífilis (26), estando no entanto, recomendado conforme o estadió presumido da sífilis (6). É frequente que os sintomas persistam, sendo necessária terapêutica endovenosa (26), levantando a questão das vantagens de instituir tratamento direcionado para neurosífilis logo de início (6). A terapêutica adjuvante com corticoesteroides ainda não está bem definida, estando no entanto, recomendada nos casos de perda grave de audição (6).

Sendo a otossífilis um exemplo de atingimento incomum na doença sífilítica cuja frequência está a aumentar, associada a infeção VIH (26), segue-se a discussão de um *case report* (6), descrito na literatura, no quadro de consciencialização para esta causa de perda auditiva potencialmente reversível (26,28).

Trata-se de um homem de 33 anos, com antecedentes de condilomatose anal, infeção VIH, em terapêutica antirretroviral, com contagem de células CD4 de 492 células/ml e carga viral indetetável. Apresenta-se com sintomatologia sugestiva de otite associada a vertigem com três semanas de evolução. Teste de *Weber* lateralizado para a direita e teste de *Rinne* positivo, compatível com perda auditiva neurosensorial. RPR positivo, título de 1:32. Iniciou penicilina IV, 2.4 milhões de unidades, com 60mg de prednisolona por dia, durante duas semanas, mas não se verificou melhoria da sintomatologia. O tratamento foi prolongado por mais três

semanas, com resolução da vertigem. Entretanto, o doente abandonou a consulta e deixou de realizar audiogramas de repetição, permanecendo assim com défices auditivos no lado direito.

No caso clínico apresentado, a sintomatologia apontava para um distúrbio do ouvido médio, nomeadamente uma otite. Apesar do doente não ter mencionado explicitamente noção de perda auditiva, foi confirmada perda auditiva neurosensorial, o que indicava danos no ouvido interno que poderiam ser provocados por exposição excessiva a som, drogas, infeções ou por inflamação autoimune (29). Foram realizados testes não treponémicos, que sendo positivos, associados a história médica passada e atual sugestiva de comportamentos de risco para a transmissão de sífilis, tornaram esta infeção o diagnóstico mais provável e assim foi instituída terapêutica com penicilina.

Este caso exemplifica como a prevenção das doenças sexualmente transmissíveis falhou, como esta doença é real nos dias de hoje, e, a dificuldade em atingir sucesso terapêutico. Os efeitos da otossífilis podem ser reversíveis com o tratamento agressivo precoce. No entanto, vários estudos não mostraram melhoria nos sintomas auditivos, mesmo com o tratamento adequado (6). Num estudo de 85 casos de otossífilis, o prognóstico para a hipoacusia foi mau, tendo havido melhoria da acuidade auditiva em apenas 7% dos casos e estabilização em 92% dos mesmo casos, num prazo de 3 meses após a terapêutica (27). Acufenos e tonturas apresentam melhores resultados, com 70% a 80% dos doentes a relatar melhoria da sintomatologia (26). Fatores associados a melhores resultados incluem a duração dos sintomas inferior a 5 anos, idade inferior a 60 anos e perda auditiva flutuante (26). Também é pertinente levantar a questão do cumprimento terapêutico uma vez que o tratamento não foi eficaz na primeira abordagem e na segunda houve melhoria da vertigem.

Neste caso a sífilis não foi esquecida nos diagnósticos diferenciais, mas isto nem sempre acontece. Se não houver suspeita de sífilis, os doentes podem ficar em média 10 meses sem um diagnóstico, aumentando o risco de disfunção auditiva permanente e de outras complicações da doença sífilítica (27). Os médicos devem estar alertados para o diagnóstico, em doentes que apresentam os sintomas descritos anteriormente, especialmente aqueles com fatores de risco para aquisição de doenças sexualmente transmissíveis, como homens homossexuais sexualmente ativos e indivíduos com infeção pelo VIH.

CONCLUSÃO

As infeções sexualmente transmissíveis (IST) constituem um problema relevante de saúde pública. Assim sendo, o conhecimento das mesmas é essencial na prática clínica de diferentes áreas da medicina com vista a assegurar a prevenção, diagnóstico e tratamento adequado.

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível com vários órgãos alvo, sendo assim transversal a várias especialidades, o que implica uma abordagem multidisciplinar do doente. Continua a ser uma doença prevalente nos países em desenvolvimento tendo reemergido nos países desenvolvidos.

Nos últimos anos tem-se assistido a um importante avanço tecnológico no desenvolvimento de novos métodos que utilizam antigénios treponémicos específicos. Apesar de muitos destes testes ainda não terem obtido a aprovação das organizações competentes, o seu desempenho (elevada sensibilidade e especificidade) e automatização levou muitos laboratórios a adoptar um algoritmo inverso ao algoritmo clássico no rastreio da sífilis (teste não-treponémico inicial).

Terminada esta revisão, verificamos a elevada prevalência de coinfeção sífilis/VIH em homens que têm relações homossexuais, um maior número de casos de sífilis recente em doentes com infeção VIH previamente conhecida e um aumento no diagnóstico de outras IST nestes doentes. Estes achados são preocupantes e enfatizam a necessidade de mais campanhas de sensibilização sobre comportamentos sexuais de risco, a importância do uso de preservativo e a responsabilidade na transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. O objetivo das medidas de prevenção não se deve centrar só na sífilis, mas também em reduzir o risco de transmissão da infeção pelo VIH e de outras doenças sexualmente transmissíveis.

Actualmente a decisão de realizar punção lombar baseia-se na presença de factores associados a maior probabilidade de invasão e progressão da doença no SNC, sendo pertinente a identificação de novos factores, particularmente na população de indivíduos com infeção por VIH.

Não esquecer que a sífilis é "a grande imitadora", dada a variabilidade clínica que apresenta, e que as manifestações clínicas menos comuns têm vindo a aumentar associadas à infeção VIH. Assim, perante um doente com manifestações clínicas de envolvimento do VIII par craniano (sintomas cocleovestibulares) associadas ou não a sintomas neurológicos, deverá sempre ser tida em conta a hipótese diagnóstica de infeção por sífilis e, mais concretamente, a presença de otossífilis. Apesar de ser uma causa rara de perda auditiva, ainda que muito frequente na infeção VIH, é importante não ser esquecida no diagnóstico diferencial, uma vez que a hipoacusia é potencialmente reversível com diagnóstico precoce e tratamento adequado.

O diagnóstico de otossífilis pode ser difícil se não houver, por parte do médico, um grande índice de suspeição clínica e por isso, em muitos casos, o doente tem um diagnóstico de surdez súbita idiopática, aumentando o risco de disfunção auditiva permanente e de outras complicações da doença sífilítica.

BIBLIOGRAFIA


1. Rothschild BM. History of syphilis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10). Available from: <http://cid.oxfordjournals.org>
2. Baughn RE, Musher DM. Secondary Syphilitic Lesions. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jan 1;18(1):205–16.
3. Gao J, Xu J, Sheng Y, Zhang X, Zhang C, Li Y, et al. Increasing trend of syphilis and infection resistance: a retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2013 Nov;17(11):e971–6.
4. Cameron CE, Lukehart SA. Current status of syphilis vaccine development: Need, challenges, prospects. *Vaccine*. 2014 Mar;32(14):1602–9.
5. Phillips John S, Gaunt Adam, Phillips David R. *Otology & Neurology*. Otosyphilis: A Neglected Diagnosis? 2014. 1011-1013 p.
6. Izutsu C, Orosco R, Caperna J. *Otosyphilis: A Silent Presentation of Syphilis*. 2013;
7. Fabricius T, Winther C, Ewertsen C, Kemp M, Nielsen SD. Osteitis in the dens of axis caused by *Treponema pallidum*. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):347.
8. Šmajš D, Norris SJ, Weinstock GM. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: Implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infect Genet Evol*. 2012 Mar;12(2):191–202.
9. Salazar JC, Cruz AR, Pope CD, Valderrama L, Trujillo R, Saravia NG, et al. *Treponema pallidum* elicits innate and adaptive cellular immune responses in skin and blood during secondary syphilis: a flow-cytometric analysis. *J Infect Dis*. 2007;195(6):879–87.
10. Muñoz RP, Infeciosas UE. AIDS Study Group/Spanish AIDS Plan consensus document on sexually transmitted infections in HIV-infected patients. 2011 Apr;9–14.
11. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. 2010;26–38.
12. LaFond RE, Lukehart SA. Biological Basis for Syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan 1;19(1):29–49.

13. Benson Constance, Brooks JT, Holmes King, Kaplan Jonathan, Masur Henry, Pau Alice. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2013 May;126–38.
14. Silva C, Peres S, Alfaiate D, Fernandes D, Aldir I, Mansinho K. Dilemas no diagnóstico e tratamento da neurosífilis: sete questões, sete discussões. *Rev Port Doenças Infecc.* 2011;7.
15. Cruz MJ, Lisboa C, Azevedo F. Diagnóstico serológico da sífilis—novas orientações. *Rev Soc Port Dermatol E Venereol.* 2011;69(4):523.
16. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočník M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1581–93.
17. Longo DL, Fauci AS, Dennis L. Kasper, Hauser SL, Jameson, JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 1500- 1587 p.
18. Bartlett JG, Gallant JE, Pham PA. Medical Management of HIV Infection.
19. Ferreira, Olga, Lisboa C, Magalhães, Ramos Filipe, Azevedo F. Sífilis numa consulta de infeções sexualmente transmissíveis - análise de 880 doentes. *Rev Soc Port Dermatol E Venereol.* 2012 Mar;70(1).
20. Tong M-L, Lin L-R, Liu G-L, Zhang H-L, Zeng Y-L, Zheng W-H, et al. Factors Associated with Serological Cure and the Serofast State of HIV-Negative Patients with Primary, Secondary, Latent, and Tertiary Syphilis. Xu J, editor. *PLoS ONE.* 2013 Jul 23;8(7):e70102.
21. Palacios R, Jiménez-Onate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(3):356–9.
22. Jinno S, Anker B, Kaur P, Bristow CC, Klausner JD. Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):605.

23. Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm Infect.* 2007 Apr 1;83(2):97–101.
24. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Lumbar Puncture in HIV-Infected Patients with Syphilis and No Neurologic Symptoms. *Clin Infect Dis.* 2009 Mar 15;48(6):816–21.
25. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbelding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients: AIDS. 2008 Jun;22(10):1145–51.
26. Pasricha JM, Read TR, Street AC. Ootosyphilis: a cause of hearing loss in adults with HIV. *Med J Aust.* 2010;193(7):421–2.
27. Tavares S, Rodrigues H, Silva I, André C, Proença V, Antunes L. Otossífilis: Um diagnóstico raro em Otorrinolaringologia. *Rev Port Otorrinolaringol E Cir Cérv-fac.* 2013;51(1):35–8.
28. De Goffau MJ, Doelman JC, Van Rijswijk JB. Unilateral sudden hearing loss due to otosyphilis. *Clin Pract.* 2011 Sep 28;1(4).
29. Wong ACY, Ryan AF. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Front Aging Neurosci.* 2015 Apr 21;7.


ANEXOS

I - CASE REPORT – “Otosyphilis: A Silent Presentation of Syphilis”



Otosyphilis: A Silent Presentation of Syphilis

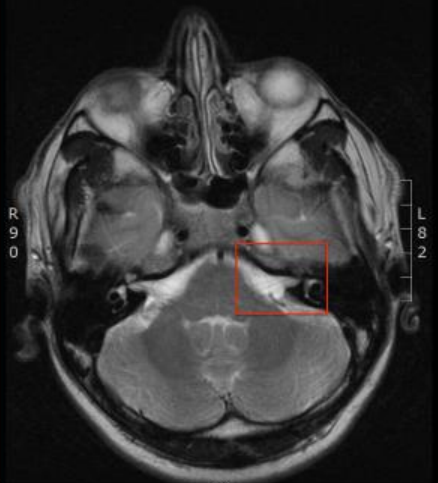
Christie Izutsu, MD, Resident – Department of Internal Medicine
 Ryan Orosco, MD, Resident – Division of Otolaryngology, Head & Neck Surgery
 Joseph Caperna MD, MPH; Eva Stettner, RNP



Background

The rate of syphilis diagnoses has increased recently. Less common clinical manifestations of this disease have been seen with increasing frequency, otosyphilis being one such manifestation. Several theories have been proposed for the pathogenesis of otosyphilis, including that a hypersensitivity reaction plays a role in the hearing loss and that immunosuppressed states such as with HIV can result in reactivation of dormant treponemes secondary to T-cell involvement.^{1,2} Vestibulocochlear symptoms, including sensorineural hearing loss, remain the prominent features in classic cases of otosyphilis, although symptom variability often complicates the diagnosis. It can be present in various stages of syphilis, from secondary to latent to neurosyphilis. From a cohort of 97 HIV-infected patients diagnosed with neurosyphilis³, 4 had otosyphilis. All cases were treated with standard IV penicillin without subjective improvement. We present one severe case of otosyphilis that led to deafness. This patient received multiple rounds of treatment with penicillin and steroids without subjective improvement over a ten-month period.

Figure 1



MRI revealing “normal internal auditory canals without and with contrast. No involvement of the brainstem, cochlea, or involvement of the 7th/8th nerves bilaterally.”
 Note the 7th/8th cranial nerves show normal appearance on the left, similar to that on the right.

Case Report

33 HIV+ M on ARVs with CD4 count 492 cells/ml & VL undetectable, history of anogenital condyloma, disseminated zoster at time of initial diagnosis, presented with three weeks of “ear infection” symptoms and associated vertigo.

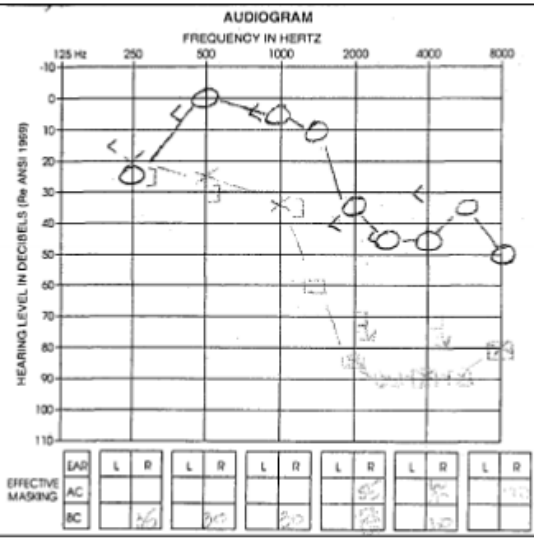
RPR was positive, titer 1:32, but was nonreactive one year prior. Weber lateralized to the right, with a positive Rinne test, consistent with sensorineural hearing loss (SNHL). He was immediately started on IV PCN 2.4 million units with prednisone 60mg daily for two weeks to address neuronal inflammatory process. He had no subjective improvement following treatment, with audiogram noting normal to moderate R-SNHL and severe L-SNHL. A speech discrimination score was 56% from 36% on left (inset & figure 2).

The patient also received bicillin injections once per week x 3 weeks as recommended by public health with resolution of vertigo; he developed right-sided tinnitus shortly thereafter, prompting additional prolonged steroid treatment as well as a second course of IV PCN.

He eventually had an MRI to rule out schwannoma (see figure 1). Following completion of a prolonged 6-week steroid course, he still had no improvement in symptoms.

Due to financial hardship, the patient was unable to follow up with head and neck surgery (HNS) and could not obtain a repeat audiogram. He was eventually lost to follow up and remained completely hearing-impaired on the right side. RPR titer 10 months after diagnosis was 1:1.

Audiogram



Audiogram, 2/17/11, at time of initial treatment: mild sloping to severe sensorineural hearing loss on left with poor discrimination. Right ear with mild to moderate hearing loss above 1500 Hz and 92% discrimination at 45 decibels. Also with normal tympanogram.

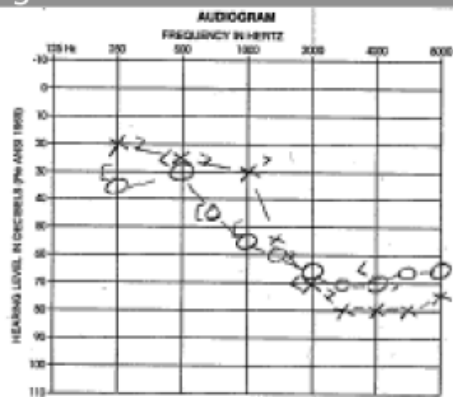
Discussion

Otosyphilis may present at various stages of syphilis and may present as an isolated syndrome distinct from neurosyphilis, although there is often secondary cranial nerve VIII involvement in as many as 57% of cases of neurosyphilis³; generally CSF in isolated otosyphilis is normal. It presents similarly to other inner ear disorders, making the diagnosis challenging. However, several case series suggest useful clinical criteria include the following: a) inner ear dysfunction (cochleovestibular dysfunction) confirmed by audiogram with b) confirmed positive treponemal tests.^{1,2,4} The definitive diagnosis is difficult to make as it requires inner-ear fluid demonstrating a positive serology or bone histology. Audiogram may also show speech discrimination deficits. Imaging is often normal, although there have been reports of MRI revealing meningeal enhancement or infarction.

Treatment with penicillin G (either IM or IV) is often recommended based on the presumed stage of syphilis; with persistent symptoms after initial treatment, continuation at doses recommended for neurosyphilis are often instituted (aqueous crystalline penicillin G, 18–24 million units/day, administered at 3–4 million units IV every 4 hours or continuous infusion for 10–14 days^{5,6}). This raises the question of whether or not to treat as for neurosyphilis initially, regardless of CSF findings (based on high rates of co-existing neurosyphilis). It has been suggested that higher doses are required not only for CNS penetration but also perilymph penetration. It is not clear at which point adjunctive therapy with steroids should begin. However, with severe, sudden-onset hearing loss, urgent administration of corticosteroids is recommended (prednisone 40–80 mg/day for 2–4 weeks followed by taper).² The exact mechanism of their effect is not clear, although it is suggested that steroids may enhance passage of penicillin into inaccessible foci of organisms or suppress the immune response to organism lysis.¹ Follow up RPR titers have shown at least a four-fold decline, although this does not correlate well with symptom improvement.

Effects of otosyphilis can be reversible with early aggressive treatment. However, multiple studies have failed to show consistent improvement in auditory symptoms even with what is thought to be adequate treatment. Many groups have subsequently attempted to characterize those patients who are most likely to benefit from interventions. In one study of 48 patients, those least likely to regain hearing were those with severe symptoms at onset of treatment, although these findings, too, have been inconsistent in other studies.⁴ Unfortunately, this patient did not regain his hearing in despite several courses of penicillin and adjunctive steroids administered within a timely manner.

Figure 2



Repeat audiogram, 3/24/11, with minimal left-sided improvement (56% discrimination) and significant worsening of right side, now similar to the left.

References

- 1 "Otosyphilis mimics immune disorders of the inner ear." *Acta Oto-Laryngologica*, 2006;126:679–684.
- 2 "Otosyphilis in HIV–Coinfected Individuals: A Case Series from Toronto, Canada." *AIDS Patient Care & STDs*. Vol 22, No 3, 2008.
- 3 Dan, J et al. ACT HIV 2013 abstract.
- 4 "Otosyphilis: A review of 85 cases." *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2007)136,67–71.
- 5 CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. "Diseases Characterized by Genital, Anal or Perianal Ulcers."
- 6 "Neurosyphilis: A Historical Perspective and Review." *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 16(2010) e157–e168.
- 7 Pasricha JM et al. "Otosyphilis: a cause of hearing loss in adults with HIV." *MJA* (2010)193:7:421–422.
- 8 Little JP, et al. "Otosyphilis in a patient with human immunodeficiency virus: Internal auditory canal gumma." *Otolaryngol Head Neck Surg* (1995) 112(3):5.
- 9 McKenzie et al. "Otosyphilis and HIV: therapeutic dilemma and outcome of treatment." *BMJ Case Rep*. 2009;bcr01. 1464.

Conclusions

This case exemplifies both the diagnostic and therapeutic dilemmas that delay the appropriate diagnosis and treatment of otosyphilis. Without a suspicion for syphilis, patients may go a mean of 10 months without a diagnosis, increasing the risk of permanent auditory dysfunction. Equally concerning is that despite treatment, a substantial proportion of patients will not have any improvement. While efforts might be helpful to characterize those patients who are less likely to respond to therapy are helpful, they do not provide a solution to this ongoing problem.

Treatment to date has been based on protocols for particular stages of syphilis (i.e. late latent vs neurosyphilis), but there have been no studies comparing outcomes among different regimens. Also, there is no data to guide clinicians about use of adjunctive steroids and alternative treatment for refractory cases. Additional studies are needed to help standardize treatment for this disease process.

Support & Disclosures

UCSD IRB Approval #071931
Owen Clinic Master protocol: Retrospective Use of Existing Clinic Data
Supported by UCSD CFAR Core Services
Support for HNS partially supported by funds from NIH T32 training grant (DC000128)